

BEST AVAILABLE COPY

B3



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND

⑯ Offenlegungsschrift
DE 43 06 839 A 1



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Int. Cl. 5:
C07K 17/02
C 07 K 1/04
C 07 K 7/08

DE 43 06 839 A 1

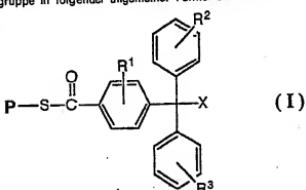
⑯ Aktenzeichen: P 43 06 839.1
⑯ Anmeldetag: 5. 3. 93
⑯ Offenlegungstag: 8. 9. 94

⑯ Anmelder:
Bayer, Ernst, Prof. Dr., 72076 Tübingen, DE

⑯ Erfinder:
Bayer, E., Prof. Dr., 7400 Tübingen, DE; Goldammer,
Carsten, 7400 Tübingen, DE

⑯ Tritylgruppe enthaltendes Festphasensystem, Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung in
Festphasenreaktionen

⑯ Die Erfindung betrifft Festphasensysteme, die eine Tritylgruppe in folgender allgemeiner Formel enthalten



wobei
P ein festes Trägermaterial,
S eine Spacergruppierung der Ausprägung Alkyl, -NH-, -NR-
(Urethan) oder -O- (Ester),
R¹, R² und R³ jeweils einzelne oder mehrere gleiche oder
verschiedene Substituenten der Ausprägung Alkyl, Alkoxy,
Dialkylamino, Halogen, Nitro oder Wasserstoff,
und X eine Verknüpfungsgruppe der Ausprägung Acylamido,
Acyloxy, Amino, Halogen, Hydroxyl oder Phosphonat bedeu-
tet, worin Acyl den Rest einer Carbonsäure oder der Rest
RCO mit R als einem organischen Rest darstellt.
Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung
von Festphasensystemen, insbesondere zur Synthese von

Peptiden und Glykopeptiden, bei denen die Produkte selektiv
und unter so milden Bedingungen vom polymeren Träger
abgespalten werden können, daß Aminosäureschutzgruppen
auf dem Peptid verbleiben und Nebenreaktionen der Anker-
verbindung mit dem Peptid in Lösung weitgehend unterblei-
ben.

Die Darstellung der p-Methyl-substituierten Tritylalkohole
als Ausgangsverbindungen zur Darstellung des Ankersys-
tems gelingt am besten mit metallorganischen Verbindun-
gen, vorgezogene Grignard-Reagenzien, aus aromatischen
Estern oder Benzophenonen. Eine alternative Herstellung ist
die Umsetzung von substituierten Benzotrihalogeniden oder
Benzophenendihalogeniden mit Benzol nach Friedel-Crafts
und anschließende Verseifung der Halogenide zu den ent-
sprechenden Alkoholen.

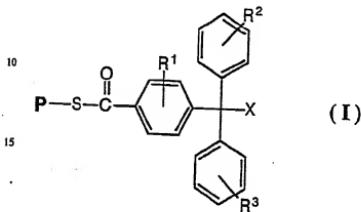
DE 43 06 839 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingerichteten Unterlagen entnommen
BUNDESDRUCKEREI 07. 94 408 036/253

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein neues Festphasensystem, das die Tritylgruppe in folgender allgemeinen Formel enthält

5



20 wobei

- P ein festes Trägermaterial,
- S eine Spacergruppierung der Ausprägung Alkyl, $-NH-$, $-NR-$ (Urethan) oder $-O-$ (Ester),
- 25 R¹, R², und R³ jeweils einzelne oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten der Ausprägung Alkyl, Alkoxy, Dialkylamino, Halogen, Nitro oder Wasserstoff,
- Phosphona bedeutet, worin Acyl den Rest einer Carbonsäure oder den Rest RCO mit R als einem organischen Rest darstellt,
- 30 und verwendet wird für Festphasenreaktionen, insbesondere für Festphasensynthesen von geschützten und ungeschützten Peptiden, Glykopептидах, Nukleotiden oder Proteinen.
- Die Erfindung betrifft Festphasensysteme, die eine Tritylgruppe als Ankergruppierung enthalten, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung in Festphasenreaktionen, insbesondere für Festphasensynthesen von Peptiden, Glykopептидах, Nukleotiden oder Proteinen.
- 35 Die gezielte Synthese von Peptiden gewinnt angesichts der zunehmenden Anforderungen an Pharmaka, Lebensmittelzusatzstoffe und andere Wirkstoffe hinsichtlich der Selektivität der Wirkung, der Verträglichkeit und der biologischen Abbaubarkeit starke Bedeutung. Trotz der nunmehr hochentwickelten gentechnologischen Techniken gilt dies auch für die chemische Synthese von Peptiden, durch die allein z. B. Peptide mit nicht-natürlichen Strukturelementen zugänglich sind.
- 40 Für den chemischen Aufbau von Peptiden bedeutete die Einführung der Festphasensynthese (SPPS) nach R. B. Merrifield (R. B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc., 85, 2149, (1963)) einen großen Fortschritt. Das gilt trotz der inzwischen erkannten Probleme, die bei diesen Festphasen-Peptidsynthesen hinsichtlich der Reinheit der synthetisierten Produkte immer wieder auftreten.
- 45 Als Ankergruppierung zur Bestigung der C-terminalen Aminosäure auf dem Träger dienen verschiedenste Systeme, die nach erfolgter Synthese eine Abspaltung des Peptids hydrolytisch, photolytisch, unter basischen Bedingungen oder acidolytisch erlauben, wobei in der Praxis überwiegend letztergenannte Strategie angewandt wird. Hierbei verwendet man Bromwasserstoff in verschiedenen Lösungsmitteln, Fluorwasserstoff, Tri-fluoressigsäure oder andere starke Säuren. Eine selektive Spaltung vom Träger ohne gleichzeitige Abspaltung der Aminosäureseitenketten-Schutzgruppen ist unter diesen Bedingungen nicht möglich. Es entstehen vielmehr an den Drittfonctionen voll oder teilweise geschützte Peptide, die daher für weitere peptidchemische Aufbauten nicht mehr benutzt werden können.
- 50 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Festphasensystemen insbesondere zur Synthese von Peptiden und Glykopептидах, bei denen die Produkte selektiv und unter so milden Bedingungen vom polymeren Träger abgespalten werden können, daß Aminosäureschutzgruppen auf dem Peptid verbleiben und Nebenreaktionen der Ankerverbindung mit dem Peptid in Lösung weitgehend unterbleiben.
- 55 Gegenstand der Erfindung ist ein Tritylgruppen enthaltendes Festphasensystem, in dem die Tritylgruppe mit einem festen Trägermaterial über einen Substituenten zweiter Ordnung ($-CO-$) und einen Spacer S wie auf Seite I gezeigt verbunden ist.
- 60 Die Art des Spacers richtet sich dabei vor allem nach dem verfügbaren Trägermaterial. X kann eine Acylamino-, Acyloxy-, Amino-, Halogen-, Hydroxyl- oder Phosphonatgruppe sein, worin Acyl den Rest einer Carbonsäure oder den Rest RCO mit R als einem organischen Rest bezeichnet, und RCO insbesondere die der geschützte oder ungeschützte Rest einer Aminosäure, eines Peptids, Glykopептидах oder Nucleotids sein kann. Unter einem Peptidrest kann hierbei auch ganz allgemein der Rest eines Proteins, z. B. ein Enzym verstanden werden.
- 65 Für das feste Trägermaterial geht man vorzugsweise von einem Träger aus, der funktionelle Gruppen aufweist, die sich gut zur Umsetzung mit der Tritylgruppe eignen. Es kann sich hier um anorganische wie auch organische künstliche oder natürliche Polymere wie z. B. Polystyrol, Polycrylamid, Cellulose, Dextrans, Methacrylate, aber auch um feste, mit einer funktionalisierten Hülle überzogenen Basismaterialien wie Glas oder

Kieselgel handeln. Im erfundungsgemäßen Festphasensystem wurde vorzugsweise mit aminomethylfunktionaliertem Polystyrol gearbeitet. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei X wie auf Seite 1 gezeigt ausgeführt wurde.

Die Umsetzung mit N-geschützten Aminosäuren, Peptiden, Glykopeptiden, Nukleotiden, Carbonsäuren oder deren Derivate oder Salze erfolgt wie allgemein in der Merrifield-Festphasen-Technik üblich. Als Schutzgruppen können alle bekannten Schutzgruppen dienen.

Die Abspaltung der Produkte vom Träger erfolgt in milden, verdünnt essigsauren Medien, die sowohl N-Amino-Schutzgruppen wie auch Seitenketten-Schutzgruppen von Peptiden selektiv auf dem Produkt belassen. Ein Anspruch besteht daher auch bezüglich der Synthese geschützter Peptidfragmente unter Verwendung erfundungsgemäßen Festphasensysteme.

Gegenstand der Erfindung ist ebenfalls die Verwendung des erfindungsgemäßen Festphasensystems bzgl. Ausführung insbesondere die Anwendung in der Festphasensynthese von Peptiden und Nucleotiden.

Nachfolgend werden einige bevorzugte Ausführungsformen von erfindungsgemäßen Festphasensystemen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung beschrieben.

Synthese der die Tritylgruppe enthaltenden Festphasensysteme

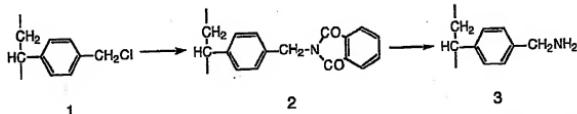
Synthese der *n*-Carbonyl-substituierten Tritylverbindungen

Die Darstellung der Tritylverbindungen gelingt am besten mit metallorganischen Verbindungen, vorzugsweise Grignard-Reagenzien, aus aromatischen Estern oder Benzophenonen. Eine alternative Herstellung ist die Umsetzung von substituierten Benzothalogeniden oder Benzophenondihalogeniden mit Benzol nach Friedel-Crafts und anschließende Verseifung der Halogenide zu den entsprechenden Alkoholen.

Crafts und anschließende Versetzung der Halogenatome. Die Überführung der p-Methylgruppe in einen Substituenten zweiter Ordnung geschieht durch salpetersaure Oxidation bei erhöhter Temperatur und eventuell anschließende weitere Umsetzung zur erwünschten Spacergruppierung.

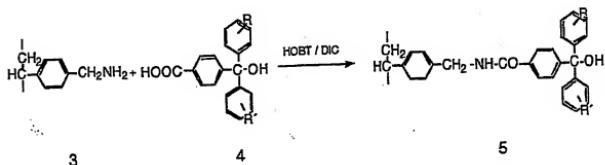
Synthese von polymeren Trägern mit tritylischen Ankergruppen

Zur Synthese von Polymeren der allgemeinen Formel I können verschiedene Wege beschritten werden. Das prinzipielle Vorgehen wird an einem kommerziell erhältlichen (Rad-Bad-Beads S-X-1,25 Mg Cl/g) chlorierten Polystyrol 1 gezeigt, das zunächst in bekannter Weise (A.R.Mitchell u. Mitarb., J.Am.Chem.Soc., 98, 1976, 7337) mit Phthalimid-Kalium über das Phthaloyl-amido-Derivat 2 in das Aminomethyl-Polystyrol 3 (überführt wird).



Alternativ kann die Zwischenstufe 2 ebenfalls in bekannter Weise (R.B.Merrifield u. Mitarb., Tetrahedron Lett., 42, (1976), 3795) aus geeignet vernetztem Polystyrol durch Umsetzung mit N-(Chlormethyl)phthalimid hergestellt werden.

Die Umwandlung von 2 in 4 erreicht man mit Hydrazin in Ethanol (s. A.R.Mitchell et al. o. BZ Literatur). Das aminomethylierte Polystyrol wird nun, als Beispiel für polymere Träger mit Aminogruppen, in Verbindungen der Formel 1 umgewandelt, indem es mit Triitylverbindungen oben beschriebener Ausführung umgesetzt wird. Als Beispiel ist nachfolgend die Umsetzung des Carboxylats mit 3-p-Carboxytylalkohol 4 beschrieben. Die Verknüpfung erreicht man z. B. mit Hilfe von Diisopropylcarbodiimid (DCCI)-1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) in DMF oder anderen bekannten Reaktionen zur Bildung von Säureamiden.



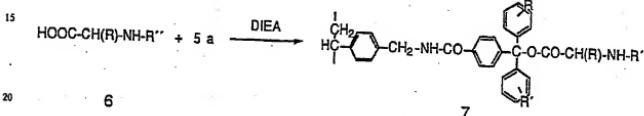
Die Verbindung 5 ist ein Beispiel für Substanzen der allgemeinen Formel I, worin X = Hydroxyl ist. Auf analoge Weise lassen sich ausgehend von einer Verbindung 3 in Verbindung 5 Verbindungen I herstellen, in

denen X die Bedeutung Halogen, Amino-, Hydroxyl-, Phosphonat-, Sulfonat- oder Acyloxygruppe hat, worin Acyl der Rest einer Carbonsäure oder der Rest RCO mit R als einem organischen Rest ist. Die Überführung in chlorid geschehen.

5

Ankupplung der C-terminalen Aminosäure an den erfindungsgemäßen Träger

Durch Reaktion von N-geschützten Aminosäuren 6 (z. B. R'' = Fmoc) mit Harzen des Typs 5a werden die C-terminalen Aminosäuren des zu synthetisierenden Peptids oder Glykopeptids an den polymeren Träger angekoppelt. Die dabei gebildeten Kupplungsprodukte, wie z. B. 7, entsprechen der allgemeinen Formel I. Die Ausbeuten liegen je nach Aminosäure-Überschuß bei bis zu 100%.

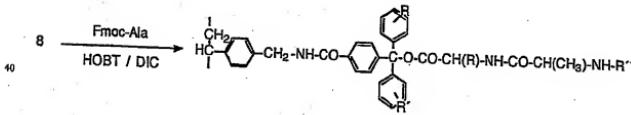


Von der in 7 als Tritylester an den polymeren Träger gebundenen Aminosäure kann die N-terminale Schutzgruppe selektiv abgespalten werden. Im Falle der 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)-Gruppe gelingt das durch Behandeln mit Piperidin oder einer anderen geeigneten sekundären Base unter Erhalt der freien polymergebundenen Aminoverbindung 8. Die Tritylesterbindung an die Aminosäure bleibt hierbei ebenso wie die Amidbindung an den Träger völlig stabil.

Peptid- und Glykopeptidsynthese am erfindungsgemäßen Träger

30 An diesen N-deblockierten Substanzen wird nun der Aufbau der Peptidkette nach den in der Festphasen-Peptidsynthese bekannten Methoden (vergl. z. B. R.B.Merrifield, E.Girali et al., Synthesis, (1985), 181) durchgeführt. So erhält man z. B. aus 8 nach Kupplung mit Fmoc-Alanin das gebundene Dipeptid 9.

35



45

Erfindungsgemäß eignen sich die Festphasensysteme zur Synthese beliebiger Peptide unter den in der Peptidchemie bekannten Kupplungsmethoden und Schutzgruppenstrategien.

50

Die Abspaltung der Peptide und Glykopeptide vom erfindungsgemäßen Träger

Das besondere Merkmal der erfindungsgemäßen polymeren Träger und der damit durchgeführten Festphasensynthesen ist die Abbindung der Aminosäuren, Peptide und Glykopeptide als tritylische Ester. Daraus ergibt sich als entscheidender Vorteil, daß die synthetisierten Peptide und Glykopeptide unter sehr milden, essigsauren Bedingungen abgespalten werden können. Man erreicht diese Abspaltung z. B. durch Behandlung der polymergebundenen Derivate mit 20–50% Essigsäure in Dichlormethan in Gegenwart eines Scavengers wie Methanol. Die Reaktion ist bei Raumtemperatur in der Regel in wenigen Stunden abgelaufen. Durch die außerordentlich milden Bedingungen bleiben selbst empfindliche Strukturen (wie z. B. glykosidische Bindungen) und Schutzgruppen (wie z. B. Trityl- und Boc-Gruppen) im abgelösten Peptid oder Glycopeptid zuverlässig erhalten. Die abgelösten Produkte können dadurch selektiv und partiell geschützt in guten Ausbeuten isoliert werden. Sie sind deshalb sofort zu weiteren Synthesen, wie gezielten Fragmentkondensationen einsetzbar. Eine vollständige Befreiung von Schutzgruppen unter rigorosen Bedingungen ist natürlich ebenfalls möglich.

60 Die erfindungsgemäßen Träger haben damit entscheidende Vorteile: Sie erlauben eine effektive, racemisierungsfreie Ankupplung des C-terminalen Bausteins. Die Abspaltung der synthetisierten Peptide und Glykopeptide ist unter sehr milden Bedingungen und sehr effektiv möglich, dabei werden empfindliche Strukturelemente, wie z. B. Glykosidbindungen, Säure- und basenlabile Schutzgruppen, nicht angegriffen.

65 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne ihren Umfang darauf einzuschränken.

Beispiel 1

Belegung von aminomethyliertem Polystyrol mit p-Carboxytritylalkohol

Substanzen:

100g Aminomethyl-Polystyrol (Beladung mit Aminogruppen: 1meq/g)

60,9g p-Carboxytritylalkohol ($M = 304,34; 200 \text{ mmol}$)27,1g 1-Hydroxybenzotriazol ($M = 133,05; 200 \text{ mmol}$)34,4ml Disopropylcarbodiimid ($M = 126,2; d = 0,806; 220 \text{ mmol}$)

Lösungsmittel:

0,51 Dimethylformamid

0,51 Methanol.

Das Polystyrol wird mit einer Lösung von Tritylalkohol und HOBT in DMF, die kurz mit dem Carbodiimid voraktiviert wurde, vereinigt und 6h bei Raumtemperatur geschwenkt. Der Kaiser-Test bestätigt die vollständige Reaktion. Schließlich wird das Harz mehrmals mit DMF und danach mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Beispiel 2

Überführung des Harz-gebundenen Alkohols in das Chlorid

Substanzen:

100g des mit Anker belegten Harzes

Lösungsmittel:

300ml Acetylchlorid

500ml Dichlormethan.

Das Harz wird in einer 60%igen Lösung von Acetylchlorid in Dichlormethan über Nacht bei RT geschwenkt. Anschließend wird filtriert, mit Dichlormethan (mit einigen Tropfen Acetylchlorid versetzt) gewaschen und im Ölumpenvakuum getrocknet. Die Ausbeute der Substitution beträgt 100%.

Beispiel 3

Kupplung von Fmoc-Aminosäuren auf das Chlor-funktionalisierte Tritylharz

Substanzen:

100g Chlor-funktionalisiertes Tritylharz nach Beispiel 2 (Beladung mit Chlor: 0,77meq/g)

Fmoc-Aminosäure (115,5mmol = 1,facher Überschuss)

40ml Disopropyl/ethylamin ($M = 129,24; d = 0,742$)

Lösungsmittel:

400ml wasserfreies Dichlormethan

600ml wasserfreies Methanol.

Das Chlor-funktionalisierte Polystyrol wird mit einer Lösung von 30ml DIEA in 400ml Dichlormethan versetzt und die Fmoc-Aminosäure hinzugegeben. Nach 1h Schwenken bei RT schüttet man die Mischung in eine Lösung von 10ml DIEA in 600ml Methanol. Nach 30min. wird filtriert und mit Methanol gewaschen. Nach dem Trocknen kann die Beladung UV-spektrometrisch mit $0,6 \pm 0,05 \text{ meq/g}$ bestimmt werden.

Beispiel 4

Synthese des HIV-Protease-Fragments Val-Glu-Ile-Cys(Trt)-Gly-His(Trt)-Lys(Boc)-Ala-Ile-Gly

Substanzen:

0,5g Fmoc-Glycin auf Chlor-trityliertem Polystyrol-Polyethylenglykol-Harz der Beladung 0,19meq Cl/g Harz (Firma Rapp-Polymere, Tübingen)

0,36meq Fmoc-Aminosäure pro Kupplung

0,36meq HOBT pro Kupplung

4,4 meq DIC pro Kupplung

Lösungsmittel:

N,N-Dimethylformamid, UV-grade

20%ige Lösung von Piperidin in DMF zur Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe.

Nach Abspaltung der N-terminalen Fmoc-Schutzgruppe wurde die nächste Aminosäure mit HOBT und DIC in DMF 3 min. voraktiviert und im continuous-flow-Verfahren 12 min. durch die Reaktionsstufe gepumpt. Nach jedem Kupplungs- und Abspaltungsschritt wird das Peptidharz mit DMF gewaschen. Der Vorgang wird mit den anderen Fmoc-Aminosäuren jeweils analog bis zur fertigen Peptidsequenz wiederholt. Am Ende der Synthese wird die N-terminalen Fmoc-Schutzgruppen abgespalten, das Peptidharz mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält so das über die tritylsche Ankergruppierung mit dem Trägerharz verknüpfte Decapeptid.

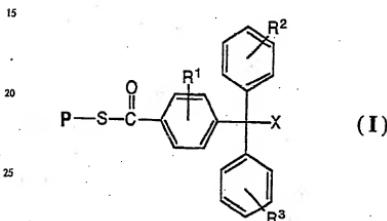
Beispiel 5

Abspaltung des Peptids vom erfundungsgemäßen Träger

5 Das nach Beispiel 4 hergestellte Festphasensystem wird 3h mit einer Mischung von 5ml Essigsäure, 4ml Dichlormethan und 1ml Methanol behandelt. Anschließend werden 100ml Hexan zugegeben und die Essigsäure unter Erhalt der Konzentration azeotrop im Vakuum entfernt. Das Produkt besitzt nach HPLC und Ionpray-MS mehr als 95%ige Reinheit. Die Ausbeute wurde zu 87% bestimmt.

10 Patentansprüche

1 Ein ein Tritylgruppe enthaltendes Festphasensystem, in dem die Tritylgruppe über einen Substituenten 2. Ordnung an ein festes Trägermaterial gebunden ist, mit der allgemeinen Formel



30 wobei
P ein festes Trägermaterial,
Seine Spacergruppierung der Ausprägung Alkyl, -NH-, -NR- (Urethan), oder -O- (Ester),
R¹, R² und R³ jeweils einzelne oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten der Ausprägung
Alkyl, Alkoxy, Dialkyamino, Halogen, Nitro oder Wasserstoff, und
X eine Verknüpfungsgruppe der Ausprägung Acylamido, Acyloxy, Amino, Halogen, Hydroxyl oder
Phosphonat bedeutet, worin Acyl den Rest einer Carbonsäure oder den Rest RCO mit R als einem
organischen Rest darstellt.

35 2 Festphasensystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Acylrest RCO der geschützte oder
ungeschützte Rest einer Aminosäure, eines Peptids, Glykopeptids, Nukleotids, einer Hydroxycarbonsäure,
Di- oder Tricarbonsäure ist.

40 3 Festphasensystem nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das feste Trägermaterial ein
anorganisches oder organisches Polymeres ist.

45 4 Festphasensystem nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das feste Trägermaterial ein
festes Basismaterial ist, das mit einem für die Verknüpfung mit der Tritylgruppe geeigneten Material
überzogen ist.

50 5 Festphasensystem nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymere oder das für die
Verknüpfung mit der Tritylgruppe geeignete Material ein vernetztes Polystyrol oder ein Ppropicopolymer
von Polyethylenglykol auf Polystyrol ist.

55 6 Festphasensystem nach Anspruch 3-5, dadurch gekennzeichnet, daß das Polystyrol eine Aminomethyl-
gruppe trägt.

7 Festphasensystem nach Anspruch 3-6, dadurch gekennzeichnet, daß es an den Aminomethylgruppen die
Gruppierung



55 trägt, worin R¹, R², R³ und X die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung besitzen.

8 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin X Hydroxyl, Halogen, eine Sulfonatgruppe, eine Phosphonatgruppe oder eine Acyloxygruppe in der
Bedeutung eines Säurerestes einer Carbonsäure ist, dadurch gekennzeichnet, daß man ein festes Trägerma-
terial, das zur Verknüpfung mit der Tritylgruppe -CO-(Phenyl-R¹)-C(Phenyl-R²)(Phenyl-R³)-X geeig-
nete funktionelle Gruppen A enthält, mit einer Verbindung B-CO-(Phenyl-R¹)-C(Phenyl-R²)(Phenyl-
R³)-X umsetzt, worin A und B Atomgruppierungen bedeuten, die unter Kondensation und/oder Addition
und Ausbildung einer Verknüpfung zwischen festem Trägermaterial und Tritylgruppierung miteinander
reagieren.

65 9 Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das feste, funktionelle Gruppen A enthaltende
Trägermaterial ein aminomethyliertes Polystyrol ist, das mit einer carbonylsubstituierten Tritylgruppe
unter Ausbildung einer Amidbindung umgesetzt wird.

10 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis

7, worin X eine Acyloxygruppe bedeutet, in der der Acyrest RCO— den geschützten oder ungeschützten Rest einer Aminosäure, eines Peptids, eines Glykopeptids, eines Nukleotids, oder einer Hydroxycarbonsäure, einer Di- oder Tricarbonsäure bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Festphasensystem der allgemeinen Formel I, worin X Hydroxyl, Halogen, eine Sulfonatgruppe, eine Phosphonatgruppe oder eine Acyloxygruppe, worin Acyl den Rest einer Carbonsäure darstellt, bedeutet, mit N-geschützten Aminosäuren, Peptiden, Glykopeptiden, Nukleotiden, Hydroxycarbonsäuren, Di- oder Tricarbonsäuren oder Derivaten oder Salzen davon, umsetzt und gegebenenfalls die N-terminalen Schutzgruppen abspaltet.

11. Verfahren zur Synthese von ungeschützten oder geschützten Peptiden, Glykopeptiden, Nucleotiden, Hydroxycarbonsäuren, Di- oder Tricarbonsäuren, dadurch gekennzeichnet, daß man aus der Verbindung der allgemeinen Formel I, worin X eine Acyloxygruppe bedeutet, in der der Acyrest RCO— den geschützten oder ungeschützten Rest eines Peptids, Glykopeptids, Nukleotids, einer Hydroxycarbonsäure, Di- oder Tricarbonsäure bedeutet, den Acyrest RCO— in Gegenwart von Säuren in verschiedenen organischen Lösungsmitteln abspaltet.

12. Verwendung eines Festphasensystems der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin X Hydroxyl, Halogen, eine Sulfonatgruppe, eine Phosphonatgruppe oder eine Acyloxygruppe, worin Acyl den Rest einer Carbonsäure darstellt, bedeutet, für Festphasenreaktionen.

13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Festphasenreaktion eine Festphasensynthese von Peptiden, Glykopeptiden, Nukleotiden oder Proteinen ist.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -